

〔症例報告〕

Pembrolizumab 投与中に急性発症 1 型糖尿病を発症した MSI-High 直腸癌の 1 例

仲野 宏¹⁾, 齋藤 桂悦²⁾, 阿部 香居³⁾, 叶多 諒¹⁾, 金澤 匡司¹⁾¹⁾ 塙厚生病院外科²⁾ 塙厚生病院内科³⁾ 塙厚生病院看護部

(受付 2023 年 1 月 30 日 受理 2023 年 4 月 24 日)

Pembrolizumab-induced Type 1 diabetes mellitus in a patient with MSI-high metastatic rectal cancer

Hiroshi Nakano¹⁾, Keietsu Saito²⁾, Kaori Abe³⁾, Ryo Kanouda¹⁾ and Masashi Kanazawa¹⁾¹⁾ Department of Surgery, Hanawa Kousei Hospital²⁾ Department of Internal Medicine, Hanawa Kousei Hospital³⁾ Department of Nursing, Hanawa Kousei Hospital

要旨：症例は 72 歳男性。直腸癌に対して腹腔鏡下低位前方切除術が施行された。病理検査結果は pT3 (SS), pN2b, M0, pStageIIIC で、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high: MSI-High) を有する直腸癌であった。その後、多発肺転移を来したため Pembrolizumab を開始した。11 コース投与後 4 日目から食欲不振、腹痛、頭痛を自覚し、改善しないため発症 3 日後に当院を受診した。直腸癌術後で腹部症状を呈していたが、血液検査、画像検査からは腸管の器質的疾患は否定的であった。一方で、随時血糖値は 334 mg/dL と高値で HbA1c 7.1 % と今まで指摘されていなかった耐糖能異常を認めた。精査加療目的に入院としたが、その後も高血糖が持続し、尿中ケトン体の出現、インスリン分泌能の著しい低下が確認されたことにより、Pembrolizumab による免疫関連副作用 (immune-related adverse events: irAE) として急性発症 1 型糖尿病を発症していると診断した。迅速に十分な輸液とインスリン補充療法を開始したことで重症化することなく経過し、入院 16 日目に退院とした。退院後もインスリン頻回注射療法を継続しながら、Pembrolizumab による治療を行っている。irAE は全身のあらゆる臓器で発現する可能性があり、発症頻度は 0.7% とまれではあるが 1 型糖尿病もその一つとして知られ、劇症 1 型糖尿病に至ることもあり迅速な診断と治療が重要である。今回我々は、Pembrolizumab 投与中に急性発症 1 型糖尿病を発症した MSI-High 直腸癌の 1 例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICI) 使用中に急激な血糖値の上昇や消化器症状を認めた際には、本疾患を疑い迅速に診断し治療を開始することが重要である。

索引用語：ペムブロリズマブ、急性発症 1 型糖尿病、MSI-High 直腸癌

Abstract : A 72-year-old man underwent laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. Pathological examination revealed pT3 (SS), pN2b, M0, pStageIIIC, and rectal cancer with microsatellite instability-high (MSI-High). After that, pembrolizumab was started due to multiple pulmonary metastases. On the 4th day after the 11th course of administration, he noticed anorexia, abdominal pain and headache. Blood tests and computed tomography (CT) showed no intestinal disease. On the other hand, blood glucose level was as high as 334 mg/dL and HbA1c was 7.1%, indicating impaired glucose tolerance, which had not been noted before. He was admitted for detailed examination and treat-

ment, but hyperglycemia persisted thereafter. Based on the presence of urinary ketone bodies and a marked decrease in insulin secretion, we diagnosed him with acute-onset type 1 diabetes mellitus as immune-related adverse events (irAE) caused by pembrolizumab. The patient was discharged on the 16th hospital day after prompt initiation of adequate fluid infusion and insulin therapy without aggravation. After discharge, he has been treated with pembrolizumab while continuing multiple daily injections insulin therapy. IrAEs can occur in any organ of the body. Type 1 diabetes mellitus is known to be one of the rare cases, with an onset frequency of 0.7%, and it may lead to type 1 diabetes mellitus, so prompt diagnosis and treatment are important. We experienced a case of MSI-High rectal cancer who developed acute-onset type 1 diabetes mellitus while receiving pembrolizumab. When a sudden rise in blood glucose level and gastrointestinal symptoms are observed during the use of immune checkpoint inhibitors (ICI), it is important to suspect this disease and to promptly diagnose and start treatment.

Key words : Pembrolizumab, acute-onset type 1 diabetes mellitus, MSI-High rectal cancer

I. 諸 言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors ; ICI) をはじめとするがん免疫療法は、近年著しく進歩しており注目を浴びている。抗PD-1 (programmed cell death receptor-1) 抗体薬である Pembrolizumab (以下, Pembro) は、2018年に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high ; MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」に適応を拡大した。本邦大腸癌における MSI-High の頻度は 3.72% と報告されているが¹⁾、大腸癌治療ガイドライン 2022 年版においては、「MSI-High または dMMR (deficient-mismatch repair) の切除不能大腸癌一次治療例に、抗PD-1 抗体薬療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)」となっており、Pembro の使用頻度はますます増加してきている。腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させることで抗腫瘍効果が得られると考えられているが、その免疫反応が過剰になった場合に免疫関連副作用 (immune-related adverse events ; irAE) が発現すると言われている。irAE は全身のあらゆる臓器で発現する可能性があり、発症頻度は 0.7%²⁾ とまれではあるが 1 型糖尿病もその一つとして知られ、劇症 1 型糖尿病に至ることもあり注意を要する。

今回我々は、Pembro 投与中に急性発症 1 型糖尿病を発症した MSI-High 直腸癌の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症例：72 歳，男性

主訴：食欲不振，腹痛，頭痛

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

内服薬：クエン酸第一鉄ナトリウム

生活歴：飲酒歴；機会飲酒，喫煙歴；20 歳時から 69 歳まで 40 本/日

アレルギー歴；なし

現病歴：直腸癌に対して腹腔鏡下低位前方切除術が施行され、病理検査結果では pT3 (SS), pN2b, M0, pStageIIIC, MSI-High であった。多発肺転移が出現したため Pembro (200 mg/回, 3 週間間隔) を開始した。2 コース投与後に CTCAE (common terminology criteria for adverse events) version 5.0 における Grade3 の皮疹が出現した。外用副腎皮質ステロイド剤と 1 週間の休薬を要したが、皮疹は軽快したため Pembro を再開した。その後、AE (adverse events) は認めず、治療効果判定も SD (stable disease) を維持していた。しかし、11 コース投与後 (投与開始後 8 か月後) 4 日目から食欲不振、腹痛、頭痛を自覚し、改善しないため発症 3 日後に当院を受診した。

受診時現症：意識清明，血圧 133/93 mmHg，脈拍 93/分，整，体温 36.1°C，SpO₂ 98% (室内気)，身長 165 cm，体重 58.2 kg (7 日間で 4.2 kg 減)，BMI 21.4 kg/cm²，明らかな神経学的異常なし，眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，甲状腺腫大なし，皮疹なし，四肢浮腫なし，嘔気・嘔吐なし，腹部は平坦・軟，下腹部に筋性防御を伴わない圧痛あり。

受診時血液検査所見：WBC 6,100/μL，CRP 0.32

mg/dL と炎症反応は軽度で、Hb 14.6 g/dL と貧血も認めず。また、AMY 47 U/L、リパーゼ 48 U/L、T-Bil 1.37 mg/dL、AST 21 U/L、ALT 21 U/L、LD 129 U/L、ALP 97 U/L、 γ -GTP 51 U/L と酵素や肝・胆道系酵素の上昇なく、BUN 16.6 mg/dL、Cre 0.85 mg/dL、と腎機能障害も認めず。電解質に関しては、Na 134 mmol/L、K 4.1 mmol/L、Cl 99 mmol/L と軽度の低 Na 血症を認めるのみであった。しかし、随時血糖値は 334 mg/dL と高値で HbA1c 7.1 % と今まで指摘されていなかった耐糖能異常を認めた。

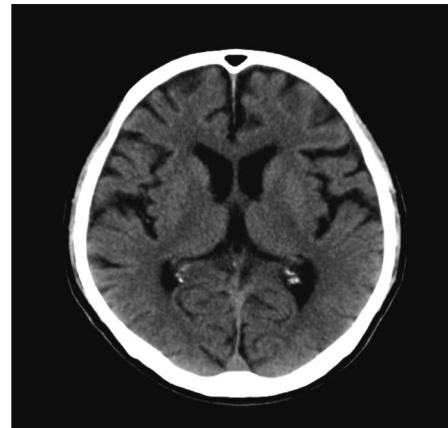
受診時造影 CT 検査所見（図 1）：頭蓋内に出血、浮腫、腫瘍や梗塞を疑う病変なし。両肺に多発する結節性病変は著変なし。脾臓に腫大や腫瘍なし。その他、新たな転移病変や腸炎などの活動性炎症を疑う所見なし。

この時点では症状の原因が明らかでなく、経過観察・精査目的に同日入院とした。

入院後経過：非ステロイド性抗炎症薬の内服にて、症状はやや緩和したが残存した。入院同日夕方に随時血糖値を再検したところ、495 mg/dL と高値であり速効型インスリン製剤の皮下注射で対応した。入院後も高血糖が持続しており、口渇、嘔吐も出現した。以上より、Pembro による irAE として 1 型糖尿病を発症したものと思われた。引き続き高血糖に対しては速効型インスリン製剤の皮下注射で対応し、生理食塩水の点滴静注も開始した。入院翌日の血液尿検査所見（表 1）より急性発症 1 型糖尿病と診断し、強化インスリン療法（インスリン頻回注射療法）を開始した。治療開始後速やかに腹痛や頭痛は軽快し、食欲も回復した。徐々に口渇感も軽快し、入院 16 日目に退院とした。退院後も網膜症、腎症、神経障害の合併なく経過し、インスリン頻回注射療法を継続しながら、Pembro による治療を行っている。

III. 考 察

MSI-High 進行結腸・直腸癌における Pembro 単剤使用時の irAE（infusion reaction を含む）発生頻度は全 Grade で 31%、Grade 3 以上で 9% であり、全 Grade の irAE では頻度が高い順に、甲状腺機能低下症（12%）、大腸炎（6.5%）、甲状腺機能亢進症（3.9%）、肺炎（3.9%）、副腎皮質機能低下症（2.6%）、肝炎（2.6%）、infusion reaction（2%）、皮膚障害（1.3%）、甲状腺炎（1.3%）、下垂体炎（1.3%）、腎炎（0.7%）、脾炎（0.7%）、筋炎（0.7%）、1 型糖尿病（0.7%）と



A



B



C

図 1. 受診時造影 CT 検査所見（A：頭部、B：胸部、C：腹部）

報告されている²⁾。irAE は発現時期も様々であり、1 型糖尿病を最初に発症するまでの日数の中央値は 103 [31 ~ 315] 日であり、注意が必要である (<https://www.msconnect.jp/videos/keytruda-sideeffect57/>)。以前より、脾臓の β 細胞には PD-L1 (programmed

表 1. 入院翌日血液尿検査所見（空腹時）

血算		AST	19 U/L	インスリン	1.7 μ U/mL
WBC	5,100 / μ L	ALT	18 U/L	HOMA-R	1.87
Neutro	64.2 %	LDH	132 U/L	HOMA- β	2%
Lymph	26.7 %	ALP	81 U/L	抗インスリン抗体	<125 nU/mL
Mono	7.5 %	AMY	80 U/L		
Eosino	1.4 %	リパーゼ	22 U/L	C-ペプチド	0.3 ng/mL
Baso	0.2 %	BUN	18.4 mg/dL	抗 GAD 抗体	<5.0 U/mL
RBC	449 $\times 10^4$ / μ L	Cre	0.70 mg/dL		
Hb	13.4 g/dL	sOsm	296 mOSM/kgH ₂ O	尿所見	
Plt	16.5 $\times 10^4$ / μ L	Na	129 mmol/L	潜血	(+)
		K	5.0 mmol/L	蛋白	(-+)
生化学		Cl	101 mmol/L	尿糖	(4+)
TP	6.3 g/dL	Glu	446 mg/dL	尿ケトン体	(2+)
T-Bil	1.31 mg/dL	CRP	0.24 mg/dL		

HOMA-R : homeostasis model assessment for insulin resistance

HOMA- β : homeostasis model assessment for β -cell function

GAD : glutamic acid decarboxylase

cell death ligand 1) が発現しており、1 型糖尿病モデルマウスに抗 PD-1 抗体、もしくは抗 PD-L1 抗体を投与すると膵頭炎を引き起こし糖尿病を進行させるといった報告³⁾ や、ICI 投与後に糖尿病ケトアシドーシスを発症した患者の膵臓を観察したところ、 β 細胞が著明に減少しており、周囲に T リンパ球が浸潤していたとする報告⁴⁾ などもあり、irAE として 1 型糖尿病が発症する機序は議論されてきているが未だ不明な点も多い。近年では ICI 投与中患者が新型コロナウイルスワクチン接種を契機に劇症 1 型糖尿病を発症したとする報告⁵⁾ もあり、今後更なる機序解明が期待される病態である。口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感といった高血糖症状があれば本疾患を疑うが、糖尿病ケトアシドーシスでは、悪心、嘔吐、腹痛といった消化器症状や、脱水、意識障害、Kussmaul 大呼吸なども生じる。自験例では、直腸癌術後症例で消化器症状を呈していたため、受診当初は腸閉塞や腸炎などを疑った。結果として、血液検査や CT 検査から腸管の器質的疾患が否定的であり、Pembro 投与開始後 8 ヶ月経過してはいたが、高血糖症状があったため、1 型糖尿病を発症しており、糖尿病ケトアシドーシスによる消化器症状と頭痛を呈していると診断し得た。また、一般的に 1 型糖尿病は甲状腺疾患など他の自己免疫疾患合併も多いが、入院中に施行したその他免疫内分泌検査（表 2）では異常を認めなかった。

急性発症 1 型糖尿病診断基準は 1. 口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病（高血糖）症状の出現

表 2. 免疫内分泌検査所見

IgG	999 mg/dL	レニン活性	1.2 ng/mL/hr
IgA	180 mg/dL	抗 IA-2 抗体	<0.6 U/mL
IgM	91 mg/dL	血清補体価	47 U/mL
TSH	0.60 μ IU/mL	C3	121 mg/dL
fT3	2.79 pg/mL	C4	25.2 mg/dL
fT4	0.93 pg/mL	アルドステロン	17.1 pg/mL
IGF-1	95 ng/mL	抗核抗体	40 倍
ACTH	12 pg/mL	均質型	40 倍
コルチゾール	8.4 μ g/dL	斑紋型	40 倍

IGF-1 : insulin-like growth factor 1

IA-2 : insulinoma-associated protein-2

後、おおむね 3 か月以内にケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスに陥る、2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする、3. 膵島関連自己抗体が陽性である、4. 膵島関連自己抗体が証明できないが、内因性インスリン分泌が欠乏している、上記 1, 2, 3 を満たす場合、「急性発症 1 型糖尿病（自己免疫性）」と診断し、1, 2, 4 を満たす場合、「急性発症 1 型糖尿病」と診断してよい、とされる。自験例では糖尿病症状発現後 3 ~ 4 日でケトアシドーシスに陥り、インスリン分泌能は著しく低下していた。診断早期より継続してインスリン治療は必要であったが、膵島関連自己抗体が陰性であった。以上より上記診断基準の急性発症 1 型糖尿病（膵島関連自己抗体が陰性のもの）と診断される。一方、参考所見として劇症型 1 型糖尿病の 90% 以上で膵外分泌酵素のアミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 などの上

表 3. 既報 4 例と自験例

No.	年	著者	年齢	性別	癌種	ICI	発症までの期間	発症様式	予後
1	2020	久保田ら	na	na	胃癌	Nivo	73 日後	na	ICI 終了し 2nd line へ
2	2021	大橋	70 代	男	肺癌	na	8 週後	緩徐進行	軽快し ICI 継続
3	2021	石川ら	70	女	膀胱癌	Pembro	na	劇症	発症 3 日後 NOMI 発症にて手術
4	2022	出口ら	77	女	尿管癌	Pembro	5 コース投与後	劇症	na
5	2023	自験例	72	男	直腸癌	Pembro	11 コース投与後	急性発症	軽快し ICI 継続

Nivo : Nivolumab

Pembro : Pembrolizumab

na : not available

NOMI : non-occlusive mesenteric ischemia

昇を認めるとされるが、自験例では急性発症 1 型であるものの入院経過中一度も上昇することがなかった。

医中誌にて「irAE」,「糖尿病」をキーワードに会議録を除き、臨床経過を把握できた報告 4 例⁶⁻⁹⁾と自験例を表にまとめた。年齢は 70 代の報告が多いが、男女比に偏りはなく、癌種も様々であった。同じ抗 PD-1 抗体薬である Nivolumab による報告も認めた。5 件中 2 件は劇症であり、irAE として 1 型糖尿病を発症すると高率に劇症型となることが推察される。自験例も含め臨床的に安定すれば ICI の継続ができているが、中には NOMI (non-occlusive mesenteric ischemia) を経過中に発症した症例もあり注意が必要である。

発症後、速やかに内科と連携し迅速にインスリン補充療法を開始したことで重症化を防ぎ得た。膵臓の β 細胞の破壊は非可逆性であり今後も永続的なインスリン補充療法を必要とするが、一方で irAE と生存アウトカムには正の相関があり、生存期間の延長がより期待される¹⁰⁾。臨床試験時の規定では 1 型糖尿病が出現した場合にもインスリン補充療法で臨床的に安定していれば Penbro の使用を継続としており、自験例においても ICI での抗腫瘍効果を期待し、血糖コントロールを慎重に行いながら Pembro を継続している。

IV. 結 語

今回我々は、Pembro 投与中に急性発症 1 型糖尿病を発症した MSI-High 直腸癌の 1 例を経験した。ICI 使用中に急激な血糖値の上昇や消化器症状を認めた際には、本疾患を疑い迅速に診断し治療を開始することが重要である。

文 献

1. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-World Data on Microsatellite Instability Status in Various Unresectable or Metastatic Solid Tumors. *Cancer Sci*, **112** : 1105-1113, 2021.
2. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, **383** : 2207-2218, 2020.
3. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The Programmed Death-1 (Pd-1) Pathway Regulates Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic (Nod) Mice. *J Exp Med*, **198** : 63-69, 2003.
4. Yoneda S, Imagawa A, Hosokawa Y, et al. T-Lymphocyte Infiltration to Islets in the Pancreas of a Patient Who Developed Type 1 Diabetes after Administration of Immune Checkpoint Inhibitors. *Diabetes Care*, **42** : e116-e118, 2019.
5. Ohuchi K, Amagai R, Tamabuchi E, et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Coronavirus Disease 2019 Vaccination in an Advanced Melanoma Patient Given Adjuvant Nivolumab Therapy. *J Dermatol*, **49** : e167-e168, 2022.
6. 久保田哲, 丁田 泰, 石田 道, 他. 胃癌 nivolumab 投与後の immune-Related Adverse Events の予後への影響についての検討. *癌と化療*, **47** : 1860-1862, 2020.
7. 大橋 健. 【免疫チェックポイント阻害薬の irae (免疫関連有害事象)】注意すべき irae 内分泌障害 1 型糖尿病 新たな oncological Emergency として. *医のあゆみ*, **276** : 786-789, 2021.
8. 石川 諄, 白川 元, 安田 和, 他. ペムプロリズマブ投与中に発症した劇症 1 型糖尿病に合併した非閉塞性腸管虚血の 1 例. *藤枝病誌*, **26** : 2-6, 2021.
9. 出口 泰, 上嶋 昌, 尾崎 邦, 他. 右尿管癌に対するペムプロリズマブ投与後に劇症 1 型糖尿病を発症した 1 例. *奈良総合医セ医誌*, **26** : 92-95, 2022.
10. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, **4** : 374-378, 2018.